

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 42 255 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 196 42 255.8  
㉔ Anmeldetag: 14. 10. 96  
㉕ Offenlegungstag: 16. 4. 98

㉙ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 405/04**  
A 61 K 31/415  
// (C07D 405/04,  
231:56)C07D 305:00,  
231/56,487/04,  
491/048,495/04

DE 196 42 255 A 1

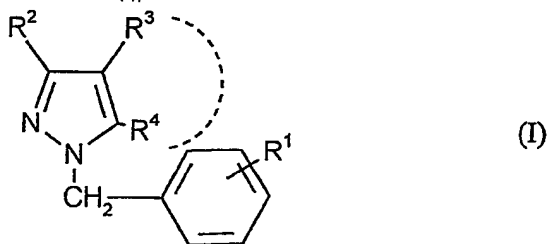
㉙ Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉚ Erfinder:  
Robyr, Chantal, Dr., 45470 Mülheim, DE; Straub,  
Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Niewöhner,  
Ulrich, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE; Jaetsch,  
Thomas, Dr., 50668 Köln, DE; Feurer, Achim, Dr.,  
51519 Odenthal, DE; Kast, Raimund, Dr., 42389  
Wuppertal, DE; Stasch, Johannes-Peter, Dr., 42651  
Solingen, DE; Perzborn, Elisabeth, Dr., 42327  
Wuppertal, DE; Hütter, Joachim, Dr., 42349  
Wuppertal, DE; Dembowsky, Klaus, Dr., 42115  
Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉛ Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituierten-hetaryl)-kondensierten Pyrazol-Derivaten

㉜ Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwen-  
dung von teilweise bekannten 1-Benzyl-3-(substituierten-  
hetaryl)-kondensierten Pyrazol-Derivaten der allgemei-  
nen Formel (I),



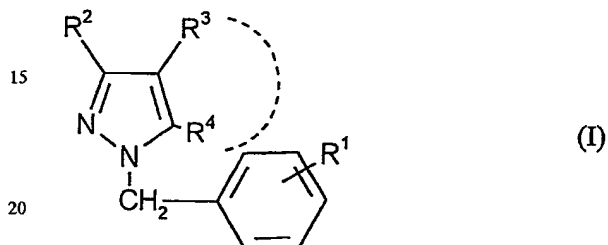
in welcher R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die in der Beschreibung angegebene  
Bedeutung haben, als Arzneimittel, neue Wirkstoffe, ins-  
besondere ihre Verwendung als Vasodilatoren, gegebe-  
nenfalls in Kombination mit organischen Nitraten und  
NO-Donoren.

DE 196 42 255 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von teilweise bekannten 1-Benzyl-3-(substituierten-hetaryl)-kondensierten Pyrazol-Derivaten als Arzneimittel, neue Wirkstoffe, insbesondere ihre Verwendung als Vasodilatoren, gegebenenfalls in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte hetaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die stimulierte Thrombozytenaggregation in vitro inhibieren (vgl. EP-667 345 A1; C.-C. Wu et al., Br. J. Pharmacol. 1995; 116: 1973-1978; F.-N. Ko et al., Blood 1994; 84: 4226-4233; S.-U. Yu et al., Blood 1996, 87: 3758-3767).

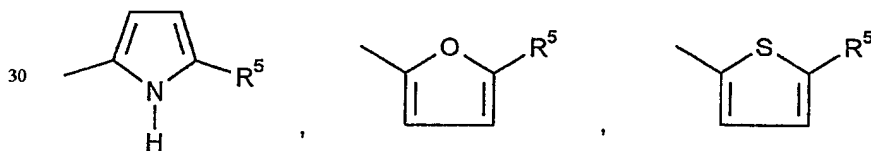
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß 1-Benzyl-3-(substituierte hetaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I),



in welcher

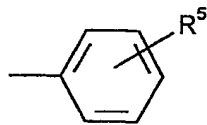
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy steht,

25 R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel



35

oder



steht,

worin

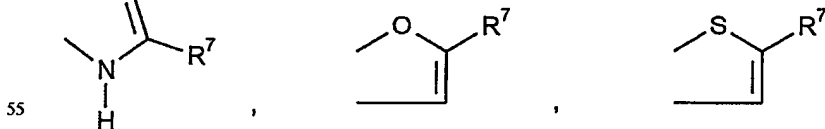
45 R<sup>5</sup> Wasserstoff, Halogen, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-OR<sup>6</sup> bedeutet,

worin

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

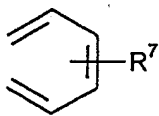
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

50



60

oder



bilden,

worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

neben ihren schwachen antiaggregatorischen Eigenschaften eine ausgeprägte vasodilatorische Wirkung, insbesondere eine Blutdrucksenkung zeigen. Sie sind somit geeignet zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, insbesondere zur Behandlung verschiedener Formen der Angina pectoris, des Myokardinfarktes, der Herzinsuffizienz, der Arteriosklerose, Stroke und der Hypertonie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

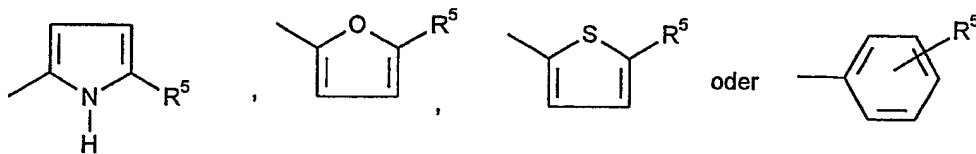
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, wenn sie eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy steht,

$R^2$  für einen Rest der Formel



steht,

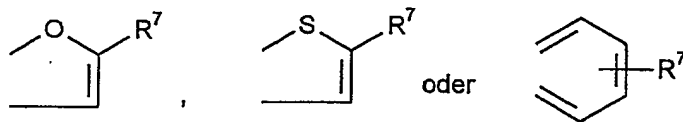
worin

$R^5$  Wasserstoff Chlor, Carboxyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy-carbonyl oder einen Rest der Formel  $-CH_2-OR^6$  bedeutet,

worin

$R^6$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

worin

$R^7$  Wasserstoff Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy bedeutet,

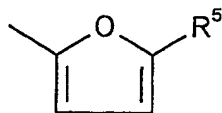
und deren isomere Formen und Salze,

zur Behandlung von speziellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Besonders bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor oder Methoxy steht,

$R^2$  für einen Rest der Formel



steht,

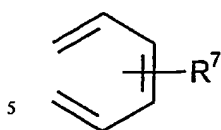
worin

$R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder einen Rest der Formel  $-CH_2-OR^6$  bedeutet,

worin

$R^6$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

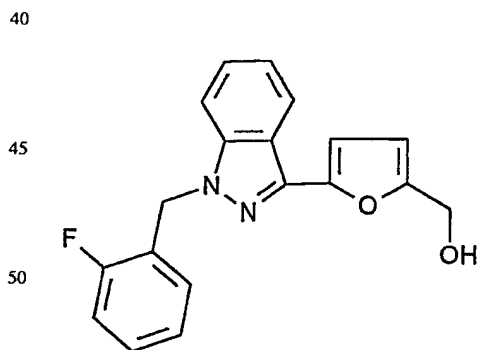
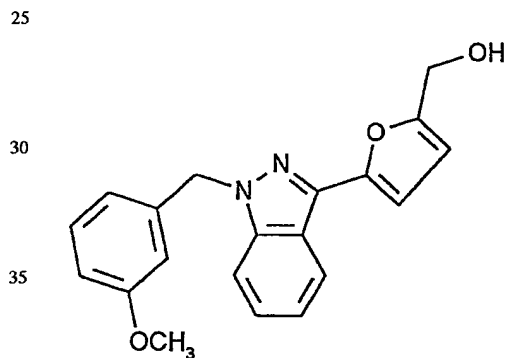
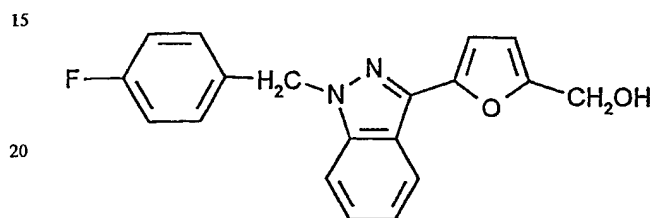
$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,  
worin

10  $R^7$  Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy bedeutet,  
und deren isomere Formen und Salze,  
zur Behandlung von speziellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die Erfindung betrifft außerdem neue Stoffe, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:



55 Die bekannten und neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können nach üblichen Methoden, z. B. gemäß EP-667 345 A1, hergestellt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung vorzugsweise auch die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und der neuen Stoffe mit organischen Nitraten und NO-Donoren.

60 Organische Nitrate und NO-Donoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid (SNP), Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1 und ähnliche Stoffe.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden neuen und bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie induzieren z. B. eine Gefäßrelaxation und führen zu einer Blutdrucksenkung und Steigerung des koronaren Blutflusses.

65 Sie sind somit geeignet zur Verwendung bei der Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie beispielsweise der verschiedenen Formen der Angina pectoris, des Myokardinfarktes, der Herzinsuffizienz, der Arteriosklerose, Stroke und der Hypertonie.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In vitro-Untersu-

chungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert. Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen und in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1  $\mu$ M) inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1  $\mu$ M) zu den Zellen pipettiert. Nach Ende der 10-minütigen Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und die Zellen 16 Stunden lang bei  $-20^{\circ}\text{C}$  lysiert. Anschließend wurde das intrazelluläre cGMP radioimmunologisch bestimmt.

#### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

1,5 mm breite Ringe einer isolierten Kaninchen-Aorta werden einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit  $37^{\circ}\text{C}$  warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Kontraktionskraft wird verstärkt und digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren ( $\text{IC}_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5  $\mu$ l.

#### Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

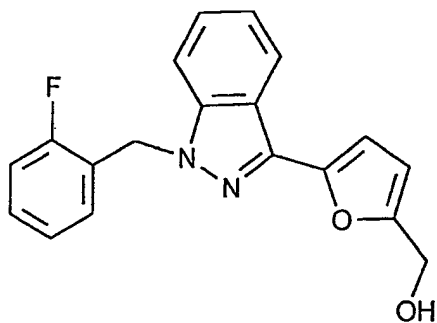
Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

#### Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

##### 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-Hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol



Man suspendiert 0,8 g (2,5 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-formyl-2-furanyl)-indazol in 40 ml Propanol und gibt bei

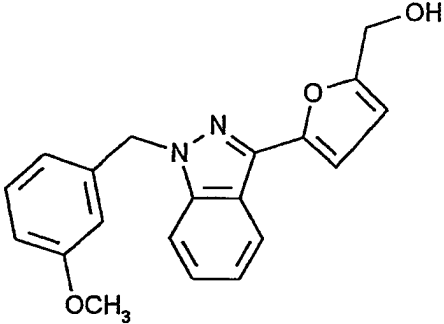
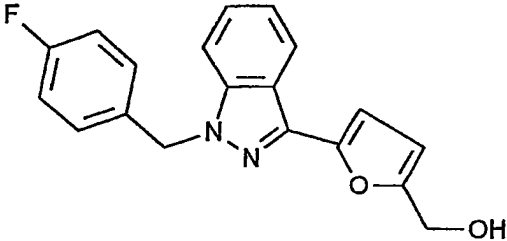
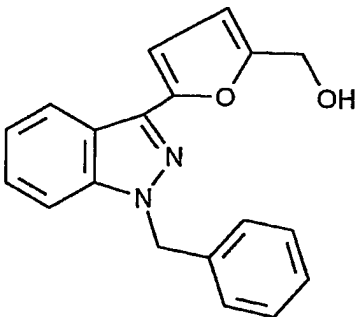
0°C langsam 0.8 g NaBH<sub>4</sub> hinzu. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur gibt man die klare Lösung in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol/Essigester gemischen als Eluens.

Man erhält 620 mg (77% d. Th.) Kristalle.

5 Mp. 83°C

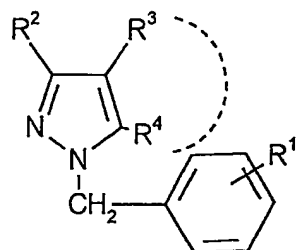
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 2 : 1): 0.50

Analog wurden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	M <sub>p</sub> °C
2		
3		
4	 YC-1 (EP- 667 345 A1)	

#### Patentansprüche

1. Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituierten tetaryl)-kondensierten Pyrazolderivaten der allgemeinen Formel (I)

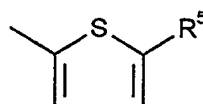
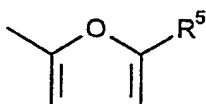
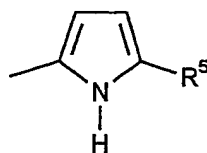


(I)

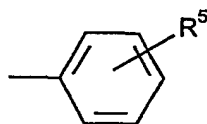
in welcher

R¹ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy steht,

R² für einen Rest der Formel



oder



steht,

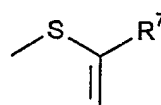
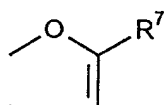
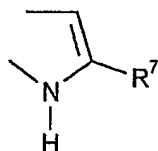
worin

R⁵ Wasserstoff, Halogen, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-carbonyl oder einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-OR<sup>6</sup> bedeutet,

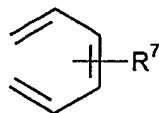
worin

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

R³ und R⁴ gemeinsam einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

R⁷ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems.

2. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung der Hypertonie.

3. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren.

4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.

5. Neue Verbindungen aus der Gruppe

1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,

1-(4-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol und  
1-(3-Methoxybenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol.  
6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 5.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65